Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus
Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Bartelheimer

Über das Verhalten der Adenylsäuren bei Leberkranken

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erika Rasch geb. Munser
aus Parschnitz/Riesengebirge

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus
Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Bartelheimer

Über das Verhalten der Adenylsäuren bei Leberkranken

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Erika Rasch geb. Munser
aus Parschnitz/Riesengebirge

1210/63

Dekan: Professor Dr. med. Helmut S e l b a c h
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Joachim S c h m i t t - R o h d e
Koreferent: Professor Dr. med. Dr. sc. h.c. Dr. med. vet. h. c.
Dr. med.h.c. Hans Frhr. v. K r e ß

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 2. Mai 1961

Inhaltsübersicht

Einleitung.....1

Methodik

Prinzip.....4

Arbeitsweise.....6

Berechnung.....8

Ergebnisse

Statistiken über gemessene Einzelwerte.....1o

a)Nüchternwerte bei Gesunden.....1o

b)Nüchternwerte bei Patienten mit akuter Hepatitis.....11

c)Nüchternwerte bei Patienten mit Leberzirrhose.....12

d)Nüchternwerte bei Patienten mit Verschluß-Ikterus.....12

e)Nüchternwerte bei Patienten mit Lebermetastasen.....13

f)Nüchternwerte bei Patienten mit Leberstauung.....13

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit akuter Hepatitis.....14

bei Patienten mit Leberzirrhose.....16

bei Patienten mit Verschluß-Ikterus....19

bei Patienten mit Stauungsleber.....2o

Prüfung der Signifikanz der Mittelwerts-Differenzen.....23

Verhalten der Adenylsäuren im Blut im Verlauf von akuten und chronischen Lebererkrankungen.....24

Verhalten der Adenylsäuren in Punktaten aus Körperhöhlen.....26

Verhalten der Adenylsäuren im Harn.....27

Diskussion.....29

Zusammenfassung.....31

Literaturübersicht.....32

Einleitung

Die Adenylsäuren sind Mononucleotide, die sich aus dem Purinkörper Adenin, der Pentose Ribose und aus Phosphorsäure zusammensetzen. Je nach der Anzahl der enthaltenen Phosphorsäuremoleküle unterscheidet man Adenosinmonophosphorsäure (AMP), Adenosindiphosphorsäure (ADP) und Adenosintriphosphorsäure (ATP). Die Bindung der drei Phosphorsäuremoleküle ist nicht gleichartig, bei ADP und ATP liegen eine bzw. zwei energiereiche Bindungen vor, in denen die ATP 11 ooo cal/Mol zu speichern vermag. Die Bildung des Adenosintriphosphats erfolgt indirekt über Zitronensäurezyklus und Atmungskette, ein weiterer Weg ist die Substratphosphorylierung im anaeroben Kohlenhydratabbau. Die im ATP enthaltene Energie wird entweder bei endergonischen Prozessen zur Verfügung gestellt oder an das Kreatinphosphat als eigentliches "Vorratssystem" weitergegeben, von wo aus sie im Bedarfsfalle wieder dem ATP und somit energieverbrauchenden Prozessen zur Verfügung steht. Das Adenylsäuresystem steht also an zentraler Stelle als Überträger der im Endabbau der Nahrungsstoffe freiwerdenden Energiebeträge.

Die Fermente des Zitronensäurezyklus und der Atmungskette sind in den Zellmitochondrien enthalten. Hier ist der Ort der Entstehung der Adenosinphosphate; sie sind daher über den gesamten Organismus verbreitet. Je nach der Intensität des Stoffwechsels in den einzelnen Geweben ist ihre Konzentration jedoch nicht überall gleich hoch. So haben Parenchymzellen einen höheren Stoffwechsel als Mesenchymzellen, und von den Parenchymzellen ist es wieder neben dem Herzmuskelgewebe das Leberparenchym, in dem infolge seines intensiven Stoffwechsels ein hoher Gehalt an Adenylsäuren zu finden ist. Bei Leberschäden gehen die Mitochondrien als empfindlichster Teil der Zelle zuerst zugrunde, gleichzeitig nimmt das anorganische Phosphat im Gewebe zu ([13]), wie sich im Tierversuch zeigte.

Bei Erkrankungen der Leber, die mit dem Untergang von Leberparenchymzellen einhergehen, wie insbesondere der akuten Hepatitis und der Leberzirrhose, ist somit mit dem Ausfallen einer großen Zahl von Mitochondrien und ihrer Stoffwechselleistung zu rechnen. Die in ihnen enthaltenen Fermente - z. B. die Transaminasen - gelangen ins Blut und können dort nachgewiesen werden. Dies wird in der klinischen Diagnostik in zunehmendem Maße genutzt.

Es ist nun insbesonders für den klinischen Gebrauch von Interesse, ob sich derartige weitgehende Veränderungen auch auf den Gehalt des Blutes an Substraten auswirken. Für die Adenylsäuren ist es bisher umstritten, ob für sie das Blut überhaupt als Transportsystem fungiert, da die Erythrozyten, in denen die Adenylsäuren allein vorkommen, nur schwer phosphorylierte Verbindungen aufnehmen ([7]); H o c k e r t s und L a m p r e c h t ([9]) sind dagegen der Meinung, daß von der Leber ATP an das Blut abgegeben und von anderen Organen aufgenommen wird. Es erschien daher von Interesse, zu prüfen, ob Organveränderungen sich auf den Blutgehalt an Adenylsäuren auswirken. Die Klärung der Frage schien um so aussichtsreicher, als uns in letzter Zeit mit Entwicklung der enzymatisch-optischen Bestimmungsmethode durch B ü c h e r ([4]), A d a m ([1]) und Mitarbeiter, die auf der Grundlage des zusammengesetzten Tests nach W a r b u r g ([16,17]) basiert, eine spezifische Bestimmungsmethode für alle drei Adenylsäuren zur Verfügung steht.

Überblick über aus der Literatur vorliegende Blut- Adenylsäurewerte:

Die in der Literatur angegebenen Werte für Adenylsäuren im menschlichen Blut differieren stark, was hauptsächlich darauf zurückzuführen sein dürfte, daß bis zur Entwicklung der enzymatischen Bestimmung keine optimale Bestimmungsmethode vorlag und die Adenylsäuren nach den verschiedensten Methoden, hauptsächlich kolorimetrisch und

papierchromatographisch, gemessen wurden.

Für ATP werden als Normalwerte im Blut 6 - 25 - 48 mg% angegeben ([3, 11, 15, 18]), für AMP und ADP sind die Angaben spärlicher und liegen je nach der angewendeten Methodik noch weiter auseinander. A l b a u m ([3]) fand einen Gesamt-Adenylsäuregehalt von 1o,o - 11,5 mg%, davon den größten Teil als ATP. An Austauschersäulen wurden o,4 mg% AMP, 5,o mg% ADP und 22,9 mg% ATP in Erythrozyten aus 1oo cm^3 Blut nachgewiesen ([5]). Bei Bestimmung der Gesamtadenylsäuren mit nachfolgender papierchromatographischer Trennung gibt V o g e l ([18]) 3,5 mg% AMP, 15,5 mg% ADP und 48,o mg% ATP an.

Vergleiche der Normalwerte mit etwa veränderten Werten der Adenylsäuren im Blut bei verschiedenen Krankheiten sind daher nur innerhalb der gleichen Methodik möglich. Es liegen hier vor allem für ATP Untersuchungsergebnisse vor. K o t t i n o , A l b a u m und Mitarbeiter ([15]) fanden bei Patienten mit perniziöser Anaemie eine Erhöhung der ATP, bei Patienten mit malignen Tumoren und Morbus Hodgkin keine Veränderung der Werte. Nach Untersuchungen von V o g e l (Bestimmung der Gesamtadenylsauren mit nachfolgender papierchromatographischer Trennung)war die ATP bei Patienten mit Herzkrankheiten, malignen Tumoren und Leberkrankheiten erniedrigt (18). L o e v g r e n ([11,12]) fand bei Patienten mit Polyarthritis eine Erhöhung, bei Patienten mit Leberzirrhose eine Erniedrigung der ATP-Werte (kolorimetrische Bestimmungsmethode).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der beiden letztgenannten Autoren, die bei Lebererkrankungen eine Erniedrigung der Blut-ATP -Werte festgestellt hatten, fand sich mit der enzymatisch-optischen Methodik eine Erhöhung der Blut-Adenylsäurewerte bei Leberkranken, wie im folgenden dargestellt wird.

Methodik

Unter den verschiedenen Methoden der Bestimmung der Adenylsäuren dominierte bis vor einigen Jahren die ATP-Bestimmung nach L o h m a n n, bei der Phosphat hydrolytisch abgespalten und kolorimetrisch bestimmt wurde. Spezifischer sind die Methoden der Elektrophorese, der Ionenaustauscher - und der Papierchromatographie. In letzter Zeit setzen sich mehr und mehr die enzymatischen Bestimmungsmethoden durch, die nach dem Prinzip des "optischen Tests" von W a r b u r g arbeiten und von B ü c h e r und Mitarb. weiterentwickelt wurden.

In der eigenen Arbeit wurde diese enzymatisch-optische Bestimmungsmethode angewandt. Sämtliche Reagenzien stammten von der Firma Boehringer ("Testkombination"). Die Messungen wurden mit dem Photometer ELKO II der Firma Zeiss durchgeführt.

Prinzip

Das zu bestimmende Substrat wird in einer fermentativ eingeleiteten Reaktion umgesetzt und die Lichtabsorption eines der beteiligten Stoffe gemessen. Am häufigsten bestimmt man die Absorption des reduzierten Diphospho-Pyridinnucleotids (DPN-H), das im Verlauf der Reaktion in die oxydierte Form (DPN^+) übergeführt wird. DPN-H hat im langwelligen ultravioletten Licht ein Absorptions-Maximum bei 34o mμ und eines bei 366 mμ, während DPN^+ zwischen 3oo und 4oo mμ praktisch nicht absorbiert.

Im weiteren Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

ADP	Adenosin - 5 - diphosphorsäure
AMP	Adenosin - 5 - monophosphorsäure
ATP	Adenosin - 5 - triphosphorsäure
BTS	Brenztraubensäure
DPN^+	Diphosphopyridinnucleotid
DPN-H	reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
GAP	d(+)-Glyzerinaldehyd-3-phosphorsäure
GAPDH	Glyzerinaldehyddehydrogenase
LDH	Lactatdehydrogenase
MS	Milchsäure
P-BTS	Phospho-enol-Brenztraubensäure
3-PGS	d-(3)-Phosphoglyzerinsäure
1,3-PGS	d-1,3-Diphosphoglyzerinsäure
PGK	Phosphoglyceratkinase
Ph	anorganisches Phosphat
PK	Pyruvatkinase

Die Bestimmung der Adenosintriphosphorsäure erfolgt in einem zusammengesetzten enzymatischen Test nach der folgenden summarischen Reaktion:

$$3\text{-PGS} + \text{ATP} + \text{DPN-H} + \text{H}^+ \rightleftarrows \text{GAP} + \text{ADP} + \text{DPN} + \text{Ph}$$

Durch Zusatz von Cystein, welches das Glycerinaldehydphosphat abfängt, liegt das Gleichgewicht ganz auf Seiten von GAP, Ph und DPN, der Umsatz ist stöchiometrisch. Der DPN-H- Verbrauch wird mit Hilfe der Extinktionsänderung bestimmt. Er ist dem ATP- Gehalt proportional.
Im einzelnen verläuft die Reaktion in zwei Stufen:

$$3\text{-PGS} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Phosphoglyceratkinase}} 1{,}3\ \text{PGS} + \text{ADP}$$

$$1{,}3\ \text{PGS} + \text{DPN-H} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase}} \text{GAP} + \text{Ph} + \text{DPN}^+$$

Die Bestimmung der Adenosindiphosphorsäure und der Adenosinmonophosphorsäure erfolgt nebeneinander in einer dreistufigen enzymatischen Reaktion:

Zunächst wird die vorhandene ADP nach der folgenden Reaktion in ATP übergeführt:

$$\text{ADP} + \text{P-BTS} \xrightarrow{\text{Pyruvatkinase}} \text{ATP} + \text{BTS}$$

Es entsteht eine - der ADP-Konzentration äquivalente - Brenztraubensäuremenge, die in der folgenden Reaktion gemessen wird. Hier wird Brenztraubensäure in Gegenwart von Lactatdehydrogenase in Milchsäure übergeführt.

$$\text{BTS} + \text{DPN-H} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{Lactatdehydrogenase}} \text{MS} + \text{DPN}^+$$

Gemessen wird wieder die durch den DPN-H-Verbrauch bedingte Extinktionsänderung. Der DPN-H-Verbrauch ist der ADP-Menge proportional.

Im gleichen Reaktionsansatz wird dann in einer dritten Reaktion die AMP-Menge bestimmt. In Gegenwart von Myokinase entsteht ADP aus der vorhandenen AMP und der in der ersten Reaktion gebildeten ATP. Zwei Mole des gebildeten ADP entsprechen einem Mol im Reaktionsansatz vorhandenem AMP:

$$\text{AMP} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Myokinase}} 2\ \text{ADP}$$

Das entstandene ADP wird bestimmt,wie oben beschrieben. Reaktion 1 und 2 laufen erneut ab, wobei die Vorbedingung ist, daß die Reagenzien im Überschuß zugesetzt wurden.

Zur Festlegung der methodischen Fehlerbreite wurden Kontrollanalysen mit Einwaagen von 10 - 100 mg der Na-Salze analysenreiner Adenosinnucleotidpräparate durchgeführt, und zwar AMP-$Na_2(H_2O)$, ADP-$Na_2(H_2O)$, ATP-$Na_2H_2.3H_2O$.

Sämtliche Salze wurden in Aqua bidest. gelöst, mit n-KOH neutralisiert und in die Testansätze eingesetzt. Mehrfachanalysen ein und des selben Präparates streuten bei den Testansätzen um maximal 3%. Der methodische Fehler ist also im Bereich des Vertretbaren.

Arbeitsweise

5 ml Veneblut werden ohne Stauung mit innenpolierter Flügelkanüle aus V 2 - A-Stahl entnommen, sofort zur Enteiweißung im Zentrifugengläschen mit 5 ml eiskalter Perchlorsäure versetzt, gründlich mit unten abgeflachtem Glasstab vermischt und 5 Minuten bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Vom Uberstand dienen o,2 ml zur Bestimmung der ATP, 4,o ml zur Bestimmung der AMP und ADP. Der Bestimmungsansatz wird im Wasserbad auf 25°C gebracht.

Zur Bestimmung der ATP dient der folgende Testansatz:

Reaktionsgemisch
o,1 m Triaethanolaminpuffer p_H 7,6
$4.1o^{-3}$m $MgSO_4$
$3.1o^{-3}$m Cystein/HCl
$6.1o^{-3}$m PGS

Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
($1,2 . 1o^{-2}$m DPN-H)

Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH)
(4 mg/ml Enzymprotein)

Phosphoglyzeratkinase (PGK)
(1 mg/ml Enzymprotein)

Es werden in die Küvette von 5 mm Schichtdicke nacheinander pipettiert

2,4o ml Reaktionsgemisch
o,o4 ml DPN-H
o,2o ml Überstand ,

mit einem abgeflachten Glasstab vermischt und die Extinktion bei 366 mμ abgelesen.

Nach dem Einmischen von

o,o4 ml GAPDH/PGK

wird bis zu 5 Minuten die Extinktionsänderung minütlich abgelesen. Ist die Reaktion nach 5 Minuten nicht zum Stehen gekommen, wird nach t_o (Zeitpunkt der Enzymzugabe) extrapoliert. Die gemessene Extinktionsdifferenz dient zur Berechnung. Es wird gegen Luft gemessen, ein Reagenzien-Leerwert ist, wie Kontrollen gezeigt haben, nicht erforderlich.

Zur Bestimmung der AMP und ADP sind erforderlich

1 m Triaethanolamin - Hydrochlorid, enthaltend
1,3 m K_2CO_3 (dient gleichzeitig zur Perchloratfällung)

Reaktionsgemisch
10^{-2} m P- BTS
1,3 m KCL
0,4 m $MgSO_4$

Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
(5.10^{-3} m DPN-H)

Lactatdehydrogenase (LDH)
(1 mg/ml Enzymprotein)

Pyruvatkinase (PK)
(1 mg/ml Enzymprotein)

Myokinase (MK)
(1 mg/ml Enzymprotein)

Es werden 4 ml Überstand mit 1 ml Triaethanolaminpuffer versetzt und 5 Minuten auf Eis gebracht. Danach wird vom Perchloratniederschlag abpipettiert und 2 ml der auf p_H 7,5 gepufferten Lösung zum Bestimmungsansatz eingesetzt.

Es werden in die Küvette von 5 mm Schichtdicke nacheinander pipettiert

2,00 ml Überstand
0,15 ml Reaktionsgemisch
0,10 ml DPN-H
0,02 ml LDH,

mit unten abgeflachtem Glasstab vermischt und die Extinktion bei 366 mμ abgelesen. Die jetzt eintretende Extinktionsänderung wird durch Brenztraubensäurespuren aus dem Blut und aus der verwendeten Phospho-enol-Brenztraubensäure bewirkt, sie interessiert nicht, man wartet das Ablaufen dieser Reaktion ab, liest erneut den Extinktionswert (E_1) ab, der jetzt als Ausgangswert dient, und mischt

0,02 ml PK

ein. Nach Ablaufen der nun einsetzenden Reaktion (3 - 5 Minuten) wird die Extinktion wieder abgelesen (E_2).
$E_1 - E_2$ ergibt ΔE_{ADP} zur Berechnung des ADP-Gehaltes.
Nun werden

0,02 ml MK

eingemischt und die Extinktion wird nach Ablaufen dieser dritten Reaktion erneut abgelesen. (E_3).
$E_2 - E_3$ ergibt ΔE_{AMP} zur Berechnung des AMP - Gehaltes.

Die Berechnung des Gehaltes der eingesetzten Testflüssigkeiten an Adeninnucleotiden erfolgt nach der Formel

$$\frac{\Delta E \cdot MG_{Test} \cdot Vol_{Küv}}{3{,}3 \cdot d \cdot Vol_{Testfl}} = \gamma \text{ Substanz/ml Testflüssigkeit}$$

Hierbei sind

MG_{Test}	Molekulargewicht der Testsubstanz (AMP, ADP oder ATP)
$Vol_{Küv}$	Gesamtvolumen des Küvetteninhaltes in ml
3,3	molarer Extinktionskoeffizient von DPN-H ($3{,}3 \cdot 10^{-6}$ cm^2/Mol)
Vol_{Testfl}	eingesetztes Volumen der Testflüssigkeit in ml
d	Schichtdicke der Küvette in cm
ΔE	Extinktionsdifferenz

Bei Berechnung der Werte für AMP ist im Nenner zusätzlich der Faktor 2 einzusetzen (je Mol AMP gehen 2 Mole DPN - H von der reduzierten in die oxydierte Form über).
Ferner ist bei allen Bestimmungen die anfängliche Verdünnung durch die Perchlorsäure (1:2) sowie bei der AMP - und ADP - Bestimmung durch die Perchloratfällung (4:5) zu berücksichtigen.

Bei der statistischen Berechnung der Untersuchungsergebnisse werden folgende Symbole verwendet:

$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
σ	Standardabweichung
m	mittlerer Fehler des Mittelwertes

Die Standardabweichung ergibt sich nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{q - \frac{(a) \cdot (a)}{N}}{N - 1}}$$

(q Summe der Quadrate der Einzelabweichungen
N Zahl der Einzelmessungen
a Summe der positiven und negativen Abweichungen)

Der mittlere Fehler des Mittelwertes ergibt sich nach der Formel

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

Als international definierter Normalbereich gilt

$$\bar{x} \pm 2\sigma$$

Der abgerundete Normalbereich wird mit "Klinischer Normalbereich" bezeichnet.

Zur Prüfung, ob die Differenz zweier Mittelwerte auf Zufall oder Nichtzufall beruht, wird die t-Verteilung von S t u d e n t benutzt; danach ist eine Differenz dann als signifikant anzusehen, wenn die Wahrscheinlichkeit $p < 0{,}05$ ist.

Statistiken über gemessene Einzelwerte

Die folgenden Statistiken sind aus den Ergebnissen der Messung des morgendlichen Nüchternwertes der Adenosinnucleotide gewonnen. Die Blutentnahme erfolgte regelmäßig um 8^{3o} Uhr, um Tagesschwankungen zu eliminieren. Jeder Einzelwert wurde durch routinemäßige Doppelbestimmungen gewonnen, aus denen der arithmetische Mittelwert verwendet wurde. Anfänglich wurde bei einigen Patienten, bei denen eine größere Blutentnahme klinisch vertretbar war bzw. durch Aderlässe eine größere Blutmenge zur Verfügung stand, bis zu 1o Einzelanalysen für jedes der drei Adenosinnucleotide durchgeführt. Die Streuung lag hier ebenfalls bei 3%.

Es liegen im folgenden neben Vergleichswerten bei gesunden Versuchspersonen Werte bei Patienten mit Leberzirrhose, akuter Hepatitis, Verschluß-Ikterus und Leber-Metastasen sowie bei Patienten mit Leberstauung infolge Herzinsuffizienz vor. Die vorgenannten Diagnosen waren klinisch und Laboratoriums - technisch gesichert. Es lagen Ergebnisse für die Takata - Ara - Reaktion, den Thymoltest, das Weltmannsche Koagulationsband und die Serum-Bilirubin- Werte vor. In drei Fällen von Leberzirrhose konnte die Diagnose laparaskopisch gesichert werden, in vier weiteren durch den späteren Sektionsbefund. Sämtliche Patienten mit klinisch gesicherter Diagnose sind in der nachfolgenden Statistik aufgeführt, es wurde keine nachträgliche Auswahl getroffen.

a) Nüchternwerte bei Gesunden:

AMP

Zahl der Fälle	26
$\bar{x}$	o,84 mg%
σ	± o,182
m	± o,o35
Normalbereich	o,48 - 1,2 mg%
Klinischer Normalbereich	o,5o - 1,2 mg%

ADP	
Zahl der Fälle	22
$\bar{x}$	3,44 mg%
σ	±o,68
m	±o,15
Normalbereich	2,1 - 4,8 mg%
Klinischer Normalbereich	2 - 5 mg%

ATP	
Zahl der Fälle	4o
$\bar{x}$	17,92 mg%
σ	±4,o2
m	±o,77
Normalbereich	1o - 25,9 mg%
Klinischer Normalbereich	1o - 26 mg%

b) Nüchternwerte bei Patienten mit akuter Hepatitis:

AMP	
Zahl der Fälle	2o
$\bar{x}$	o,84 mg%
σ	±o,182
m	±o,o42

ADP	
Zahl der Fälle	2o
$\bar{x}$	4,47 mg%
σ	±o,83
m	±o,186

ATP	
Zahl der Fälle	25
$\bar{x}$	37,96 mg%
σ	±9,37
m	±1,87

c) Nüchternwerte bei Patienten mit Leberzirrhose:

AMP	
Zahl der Fälle	24
$\bar{x}$	0,76 mg%
σ	±0,185
m	±0,038
ADP	
Zahl der Fälle	24
$\bar{x}$	3,32 mg%
σ	±0,62
m	±0,127
ATP	
Zahl der Fälle	40
$\bar{x}$	33,22 mg%
σ	±8,75
m	±1,39

d) Nüchternwerte bei Patienten mit Verschluß- Ikterus:

AMP	
Zahl der Fälle	6
$\bar{x}$	0,91 mg%
σ	±0,17
m	±0,07
ADP	
Zahl der Fälle	6
$\bar{x}$	4,17 mg%
σ	±0,73
m	±0,31
ATP	
Zahl der Fälle	6
$\bar{x}$	33,35 mg%
σ	±12,97
m	± 5,29

e) Nüchternwerte bei Patienten mit Lebermetastasen:

AMP	
Zahl der Fälle	5
$\bar{x}$	1,06 mg%
σ	±0,33
m	±0,15
ADP	
Zahl der Fälle	5
$\bar{x}$	5,25 mg%
σ	±2,29
m	±1,04
ATP	
Zahl der Fälle	5
$\bar{x}$	41,31 mg%
σ	±12,82
m	± 5,76

f) Nüchternwerte bei Patienten mit Leberstauung infolge Herzinsuffizienz:

AMP	
Zahl der Fälle	10
$\bar{x}$	1,18 mg%
σ	±0,521
m	±0,165
ADP	
Zahl der Fälle	10
$\bar{x}$	5,23 mg%
σ	±2,097
m	±0,66
ATP	
Zahl der Fälle	21
$\bar{x}$	23,50 mg%
σ	±8,95
m	±1,95

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit akuter Hepatitis

(Tab.1)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.	SGOT	SGPT
o,94	6,28	34,3	1-8	8o	8,8	62	283	44o
o,85	2,62	25,5	1-9	5o	4,o	1o3	131	76
o,58	3,98	53,o	1-8	6o	6,5	57	18	3o
1,15	5,31	23,o	1-8	1oo	5,7	u.1o	68	83
o,83	5,83	35,4	1-9	-	4,6	-	-	-
1,12	4,56	23,1	1-9	7o	1o,9	76	68o	339
o,73	4,5o	32,9	1-8	6o	7,4	-	-	-
o,94	3,66	28,8	1-7	8o	22,5	14	574	362
o,91	4,41	4o,o	1-7	1oo	2,4	16	9	12
o,89	5,o1	39,5	1-9	9o	4,o	85	5o6	3oo
o,85	4,52	42,o	1-7	9o	1o,8	58	-	-
1,o3	5,16	24,7	1-8	5o	9,3	72	242	193
1,19	5,o9	37,8	1-9	4o	4,7	78	657	359
1,12	4,49	43,6	1-6	9o	1,7	2o	-	-
o,67	4,34	42,8	1-9	5o	15,6	116	133o	4o4

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit akuter Hepatitis

(Tab.2)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.	SGOT	SGPT
o,67	4,5o	32,9	1-5	-	8,9	22	-	-
o,82	3,98	6o,o	1-6	5o	1ǫ6	75	-	-
o,85	3,36	34,6	1-6	7o	2o,6	44	892	287
1,15	4,12	32,9	1-9	5o	11,7	1o5	2o4o	1934
o,61	3,81	43,7	1-9	6o	9,4	18	1179	276
-	-	32,o	1-2	8o	4,7	u.1o	219	193
-	-	42,1	1-1o	3o	4,o	174	189	257
-	-	51,8	1-9	4o	11,9	88	219	238
-	-	33,4	1-1o	4o	2,8	53	348	166
-	-	58,o	1-9	5o	6,8	9o	972	556

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Leberzirrhose

(Tab. 3)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E	SGOT	SGPT
o,64	2,84	41,2	1-9	5o	4,o	1o3	131	76
o,86	3,14	19,8	1-7	5o	o,9	64	-	-
o,76	3,28	17,3	1-8	7o	o,7	6o	162	4o
o,66	2,52	36,2	1-7	5o	1,2	99	19	9
o,88	3,o8	26,4	1-9	6o	o,3	35	24	24
o,46	5,o5	23,9	1-8	4o	1,2	76	-	-
o,69	3,44	27,2	1-1o	3o	5,3	5o	41	14
o,94	2,23	24,6	1-11	2o	4,7	77	161	49
o,76	4,49	13,2	1-1o	3o	2,9	56	32	15
o,88	3,59	29,7	1-9	4o	-	75	232	98
o,67	3,29	17,2	1-6	8o	o,5	66	47	21
o,91	3,o7	25,5	1-7	6o	o,5	44	9	5
o,61	2,99	18,1	1-7	4o	o,5	34	-	-

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Leberzirrhose

(Tab. 4)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.	SGOT	SGPT
o,71	3,81	23,o	1-8	8o	o,5	52	24	7
o,67	3,68	52,7	1-9	4o	1,9	66	189	95
o,97	2,84	4o,4	1-9	4o	o,5	43	38	27
o,64	3,51	36,2	1-1o	4o	2,7	117	3o2	45
o,79	3,44	41,2	1-1o	5o	1,4	52	-	-
o,88	3,37	47,8	1-9	5o	o,4	194	76	38
o,64	3,81	48,6	1-9	5o	o,4	112	-	-
o,85	3,15	41,2	1-8	4o	1,o	53	-	-
o,58	2,47	22,1	1-1o	3o	6,9	-	-	-
-	-	36,9	1-9	5o	o,7	113	26	23
-	-	29,5	1-9	4o	1,9	66	189	95
-	-	3o,5	1-1o	3o	1,1	141	76	38
-	-	36,1	1-7	9o	o,5	57	53	3o
-	-	37,9	1-6	6o	o,7	58	51	15

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Leberzirrhose

(Tab. 5)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg %	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.	SG OT	SG PT
-	-	32,9	1-9	4o	o,5	43	38	27
-	-	35,8	1-9	5o	1,1	67	87	38
-	-	41,3	1-7	-	o,5	67	-	-
-	-	34,9	1-1o	4o	1,8	117	-	-
-	-	29,o	1-8	5o	2,7	75	-	-
-	-	45,2	1-7	6o	o,5	44	-	-
-	-	41,2	1-9	4o	o,3	76	-	-
-	-	45,o	1-9	4o	2,9	52	-	-
-	-	37,7	1-11	3o	1,1	76	-	-
-	-	35,4	1-8	6o	o,5	34	-	-
-	-	43,7	1-8	7o	o,9	66	-	-

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Verschluß-Ikterus

(Tab. 6)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben					
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E	SG OT	SG PT
o,64	3,96	32,1	1-8	5o	9,3	72	242	193
o,76	3,69	24,7	1-9	4o	15,6	37	287	181
1,o3	5,23	41,2	1-9	5o	6,7	91	-	-
1,o6	4,56	57,6	1.R.	1oo	1,8	1o	19	68
o,98	2,95	21,4	1-6	-	22,4	2o	4o	3o
o,94	4,36	23,2	1-5	7o	6,2	55	64	36

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Lebermetastasen

AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.	SG OT	SG PT
1,18	4,56	54,4	1-4	1oo	12,9	1o	38	11
o,79	5,o1	28,8	1-11	2o	1,6	1o3	11	8
1,12	3,68	26,3	1-3	4o	6,5	76	-	-
1,4o	9,26	49,3	1-9	4o	9,5	15o	741	246
o,64	3,74	47,8	1-3	1oo	1,5	2o	83	43

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Stauungsleber

(Tab. 7)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben			
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.
o,49	3,89	25,5	1-9	9o	o,9	52
1,76	2,49	25,5	1-5	1oo	o,5	1o
1,o1	4,34	26,1	1-8	9o	o,7	67
1,64	8,o7	18,1	1-2	1oo	o,6	26
2,o7	8,37	43,4	1-6	8o	1,7	2o
o,91	2,99	14,o	1-9	9o	1,5	28
o,51	4,79	39,5	1-6	1oo	o,5	13
o,91	4,26	35,4	1-8	1oo	1,o	25
1,21	6,o	31,3	1.R.	-	1,2	1o
1,25	7,45	25,4	1-5	9o	1,o	25
-	-	16,o	1-6	7o	1,3	17
-	-	3o,o	1-4	1oo	o,9	1o
-	-	12,3	1-8	6o	o,7	58
-	-	25,5	1-8	7o	o,9	2o

Leberfunktionsproben und Adenylsäurewerte bei Patienten mit Stauungsleber

(Tab. 8)

Adenylsäuren			Leberfunktionsproben			
AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.
-	-	12,3	1-9	9o	o,8	58
-	-	22,4	1-8	5o	1,2	28
-	-	23,1	1-9	3o	1,1	1o
-	-	18,o	1-7	8o	o,9	-
-	-	24,8	1-6	6o	o,5	68
-	-	12,7	1-8	9o	1,o	28
-	-	13,2	1-7	1oo	1,1	17

Die Serum- Glutamat- Oxalat-Transaminase (SGOT) und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase(SGPT)-Einheiten sind nach L a D u e , W r o b l e n s k i und K a r m e n angegeben.

Die Thymol-Einheiten wurden nach Mc L a g a n bestimmt.

In Abbildung 1 wird die statistische Verteilung der Meßwerte für diejenigen Gruppen dargestellt, für die eine größere Anzahl von Fällen vorliegt. Als Klassenbreite wurde für AMP o,2 mg%, für ADP 1 mg%, für ATP 5 mg% gewählt. Es zeigt sich, daß die Erhöhung der Mittelwerte nicht durch einige überhöhte Einzelwerte hervorgerufen wird, sondern daß die Häufungspunkte gut mit dem rechnerisch gefundenen Mittelwert übereinstimmen. Die Kurven zeigen allerdings eine starke Abweichung von der G a u ß -schen Verteilung, was bei der immerhin geringen Anzahl der Fälle nicht anders zu erwarten ist. Es werden daher keine weiteren Schlüsse aus der Form der Kurven gezogen.

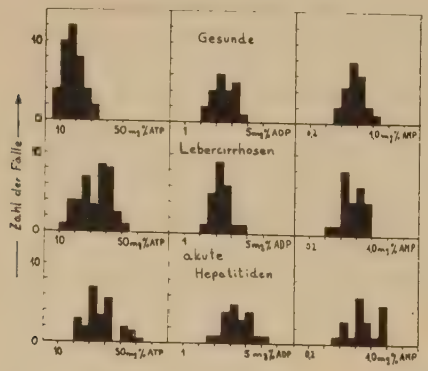

Abb. 1: Graphische Darstellung der statistischen Verteilung der gemessenen Werte für AMP, ADP und ATP bei Gesunden, Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit akuter Hepatitis.

Prüfung der Signifikanz der Mittelwerts- Differenzen

Stellt man die Mittelwerte der einzelnen Krankheitsgruppen den Mittelwerten bei Gesunden gegenüber, so ergibt sich, daß die ATP-Werte bei allen untersuchten Krankheitsgruppen signifikant erhöht sind, die ADP-Werte ebenfalls, jedoch mit Ausnahme der Fälle von Leberzirrhose. Signifikant erhöhte AMP-Werte finden sich dagegen nur bei Patienten mit Lebermetastasen und bei Patienten mit Staauungsleber.

	AMP		ADP		ATP	
	S	p	S	p	S	p
akute Hepatitis	-	0,35	+	0,001	+	0,001
Leber-Zirrhose	-	0,15	-	0,5	+	0,001
Verschluß-Ikterus	-	0,4	+	0,04	+	0,001
Leber-Metastasen	+	0,04	+	0,01	+	0,01
Stauungs-Leber	+	0,01	+	0,001	+	0,001

Tabelle 9: Übersicht über die Signifikanz der Abweichung der Mittelwerte der einzelnen Krankheitsgruppen von den ermittelten Normalwerten.
(S = Signifikanz)

Verhalten der Adenylsäuren im Blut im Verlauf von akuten und chronischen Lebererkrankungen

Bei wiederholten Messungen des Adenylsäure-Nüchternwerts ergab sich, daß bei akuten Erkrankungen zugleich mit der klinischen Besserung der Erkrankung und der Normalisierung der Leberfunktionsproben die erhöhten Werte - besonders der ATP - sich den ermittelten Normalwerten annäherten. Bei chronisch Kranken blieben sie dagegen relativ unverändert.

In den folgenden Tabellen sind die Adenylsäurewerte und die Ergebnisse der gleichzeitig durchgeführten Leberfunktionsproben von Patienten mit akuter Hepatitis und von Patienten mit Leberzirrose einander gegenübergestellt. Besonders deutlich war das Absinken der zunächst stark erhöhten ATP-Werte bei dem in Tabelle 1o dargestellten Fall von akuter Trichloräthylenvergiftung. Es handelte sich dabei um einen Werkmeister, der bei der Fleckenwasserherstellung Trichloräthylendämpfe eingeatmet hatte.

Datum	Adenylsäuren			Leberfunktionsproben			
	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.
17. 3.	3,o6	6,28	69,2	1.R.	-	o,6	14
26. 3.	1,18	6,57	29,6	1-4	-	o,4	u. 1o

Tabelle 1o: Verhalten der Adenylsäuren und der Leberfunktionsproben bei einem Fall von Trichloräthylenvergiftung

	Adenylsäuren			Leberfunktionsproben			
Datum u. Patient	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.
R.B.							
26. 3.	o,81	3,8	32,9	1-1o	2o	6,3	1o7
28. 4.	1,o1	2,6	23,3	1-6	-	o,5	58
K.L.							
28.4.	1,12	4,5	42,o	1-9	9o	o,8	58
3. 6.	o,95	4,7	23,o	1-7	6o	o,3	14
P. E.							
8. 3.	1,15	5,8	35,4	1-8	-	5,7	u.1o
26.3.	o,83	5,3	21,4	1-5	-	1,6	u.1o
E.H.							
19.2.	o,94	6,3	34,3	1-8	6o	2,7	42
25.3.	1,15	5,8	18,9	1-7	-	1,5	42

Tabelle 11: Verhalten der Adenylsäuren und der Leberfunktionsproben bei Patienten im Verlauf einer akuten Hepatitis.

	Adenylsäuren			Leberfunktionsproben			
Datum u. Patient	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	Weltmann	Takata Ara mg%	Bilirubin mg%	Thymol E.
E.D.							
28.4.	1,43	6,1	28,3	1-7	5o	1,2	99
16.5.	o,94	5,3	33,o	1-9	5o	o,4	112
W.H.							
13.3.	1,39	3,5	25,5	1-11	5o	3,7	142
28.4.	1,o1	2,5	23,8	1-1o	-	3,3	119
A.K.							
13.3.	o,85	3,4	3o,5	1-9	5o	1,o6	88
22.4.	o,82	4,9	27,4	1-7	5o	1,5	1o1
F.S.							
22.4.	o,88	4,3	9,9	1-9	9o	o,9	5o
2.5.	1,o3	3,7	12,3	1-8	7o	1,18	6o
W.S.							
24.4.	o,88	3,6	13,2	1-9	4o	3,6	75
16.5.	o,97	4,5	14,o	1-9	3o	5,3	5o

Tabelle 12: Verhalten der Adenylsäuren und der Leberfunktionsproben bei Patienten mit Leberzirrhose

Verhalten der Adenylsäuren in Punktaten aus Körperhöhlen

Nach der gleichen Methodik wie bei den Blutuntersuchungen wurden Punktate aus der Bauchhöhle und aus der Pleurahöhle untersucht. Die Ascites-Punktate stammten von Patienten mit Leberzirrhose, die Pleura-Punktate von Patienten mit Stauungsergüssen infolge Herzinsuffizienz.
In allen untersuchten Proben fanden sich ATP, in einigen auch ADP und vereinzelt AMP. Der ATP-Gehalt der Ascites-Punktate war etwas höher als der der Pleura-Punktate: Der Durchschnittswert für die Ascites-Punktate lag bei 6,7 mg%, der für die Pleura-Punktate bei 4,o mg%.

Vergleiche mit dem ATP-Blutgehalt ergaben, daß in den Ascites-Punktaten ein über dem errechneten Mittelwert liegender ATP-Gehalt in sechs von acht Fällen von einem über dem Mittelwert liegenden Blutgehalt an ATP begleitet war. Bei den Pleura-Ergüssen fand sich kein entsprechender Zusammenhang.
In den folgenden beiden Tabellen sind die Werte im einzelnen aufgeführt.

	Adenylsäurewert im Ascitespunktat			Adenylsäurewert im Blut		
Nr.	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%
1	0	0	3,3	o,64	2,48	41,2
2	o,o9	o,29	1,6	o,5	5,o8	25,5
3	0	o,68	9,8	o,61	2,18	24,7
4	o,24	o,67	7,41	-	-	52,7
5	0	o,15	8,26	-	-	42,8
6	0	0	18,o	-	-	45,o
7	-	-	1,64	-	-	18,9
8	-	-	3,3	-	-	11,5

Tabelle 13: Übersicht über die ermittelten Adenylsäurewerte in Ascites-Punktaten und die am gleichen Tage gemessenen Adenylsäure-Blutwerte

Adenylsäurewert im Pleurapunktat				Adenylsäurewert im Blut		
Nr.	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%	AMP mg%	ADP mg%	ATP mg%
1	0	o,6	4,49	1,o1	4,34	26,4
2	0	o,37	5,7	1,64	8,o7	18,1
3	0	o,15	2,4	-	-	22,4
4	0	0	2,5	2,o7	8,37	43,4
5	0	o,68	4,1	o,91	4,49	22,2
6	0	0	4,9	o,91	2,99	14,o

Tabelle 14: Übersicht über die ermittelten Adenylsäure-Werte in Pleura - Punktaten und die am gleichen Tage gemessenen Adenylsäure-Blutwerte

Verhalten der Adenylsäuren im Harn

Der Nachweis der Adenylsäuren im Harn gelang nur für ATP. ADP und AMP nachzuweisen, gelang mit der angewendeten Methodik nicht, da bei der Zugabe der Enzymproteine störende Niederschläge auftraten, die eine exakte Bestimmung der Extinktionsdifferenzen unmöglich machten.

ATP war im Harn nur dann nachzuweisen, wenn dieser zumindest Spuren von Eiweiß enthielt.

In Tabelle 15 sind die Werte für die ATP- Ausscheidung zusammengestellt, die für die 24-Stunden-Ausscheidung berechnet wurden. Eine Gegenüberstellung mit den gleichzeitig bestimmten ATP-Blutwerten ergibt keinerlei Zusammenhang zwischen Ausscheidungsmenge und Blutspiegel.

Nr.	Diagnose	mgATP im Harn in 24 Stunden	mg% ATP im Blut
1	Leberzirrhose	26,3	41,2
2	"	31,4	19,8
3	"	66,4	17,3
4	"	141,4	28,o
5	"	59,4	27,2
6	"	88,9	12,4
7	"	58,8	32,9
8	akute Hepatitis	42,8	34,3
9	"	164,8	43,7
1o	"	27,2	23,1
11	"	41,2	42,o
12	Verschlußikterus	52,2	48,6
13	"	23,1	24,7
14	"	39,1	41,2
15	Herzinsuffizienz	19,5	25,5
16	Trichloräthylen-Vergiftung	15,o	69,2

Tabelle 15: Übersicht über die ATP-Ausscheidung im Harn in 24 Stunden und die gleichzeitig bestimmten ATP-Blutwerte

Diskussion

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist ein Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Adenylsäure-Blutspiegel anzunehmen, besonders in Bezug auf die ATP.

Die drei Adenylsäuren wurden nach der enzymatisch-optischen Methodik bestimmt. Nachdem die Normalwerte bei Gesunden neu ermittelt wurden, fand sich im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen, die aber auf anderer Methodik aufbauten, bei Leberkranken eine Erhöhung des ATP-Blutspiegels. Diese Erhöhung war bei akuten Erkrankungen deutlicher als bei chronischen. Auf Grund der Zahl der Fälle von untersuchten Leberzirrhosen und Hepatitiden erscheint dieses Ergebnis gesichert. Die Anzahl der Patienten mit Lebermetastasen und Verschluß-Ikterus, die untersucht werden konnte, ist zwar geringer, verleiht den Untersuchungen aber zumindest ergänzenden Wert.

Der Abfall der ATP-Werte mit dem Abklingen der akuten Erkrankung im Gegensatz zu ihrer relativen Unveränderlichkeit bei chronischen Lebererkrankungen spricht ebenfalls für einen Zusammenhang des ATP-Blutspiegels mit der Lebererkrankung.

Eine signifikante Erhöhung der ADP findet sich nur bei akuten Hepatitiden, nicht bei Leberzirrhosen. AMP war bei keiner dieser Krankheitsgruppen signifikant erhöht.

Gesondert zu betrachten ist die signifikante Erhöhung der AMP und ADP bei Leberstauung infolge Herzinsuffizienz. Hier überlagert sich die Leberschädigung möglicherweise mit der allgemeinen Energiesituation des Organismus; bei Sauerstoffmangelzuständen wurden schon früher hohe ADP-Werte - bis 25 mg% bei Vergiftungen - im Blut gefunden (13). Ebenfalls stark erhöhte AMP- und ADP- Werte fanden sich bei Patienten mit Lebermetastasen.

Die Ergebnisse über den Gehalt an Adenylsäuren in Punktaten aus Körperhöhlen und im Harn haben informatorischen Wert. In der Literatur finden sich bisher keine Angaben darüber. In Ascites-Punktaten ist der Gehalt etwas höher als

in Pleurapunktaten. ATP findet sich regelmäßig, ADP und AMP vereinzelt und in sehr geringer Konzentration.

Die ATP-Ausscheidung im Harn ist sehr schwankend. Es findet sich keinerlei Zusammenhang zwischen der Höhe des ATP-Blutspiegels und der ATP-Ausscheidungsmenge. Mit der angewendeten Methodik gelang es auch nicht, AMP und ADP im Harn nachzuweisen, so daß nicht festgestellt werden konnte, wie weit ATP während der unvermeidlichen Aufbewahrungszeit zugunsten von ADP und AMP abgebaut worden war. Der Nachweis von ATP im Harn gelang immer nur dann, wenn eine leichte Eiweißausscheidung vorlag.

Zusammenfassung

Es wird über das Verhalten der Adenosinnucleotide bei Leberkranken berichtet und versucht, einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Adenosinnucleotid-Blutspiegel zu finden.

Gemessen wurden AMP, ADP und ATP nach der enzymatisch-optischen Methodik.

Im Blut von Patienten mit akuter Hepatitis, Leberzirrhose, Lebermetastasen und Stauungsleber infolge Herzinsuffizienz ist ATP signifikant erhöht, ebenso ADP mit Ausnahme der Fälle mit Leberzirrhose. Signifikante AMP-Erhöhung findet sich nur bei Patienten mit Leberstauung infolge Herzinsuffizienz.

In Punktaten aus Bauch- und Pleurahöhle findet sich regelmäßig ATP, dagegen ADP und AMP nur vereinzelt.

Im Harn findet sich ATP nur bei gleichzeitiger Eiweißausscheidung. Es ist kein Zusammenhang zwischen der Höhe der ATP-Ausscheidung und der Höhe des ATP-Blutspiegels festzustellen.

Literaturverzeichnis

(1) Adam,H.: Eine enzymatisch-optische Bestimmungsmethode für Adenosin-5-Monophosphat und ihre erste Anwendung bei der Untersuchung des Adenylsäuresystems in Rattenleber bei Hunger und Diabetes.
Dissertation Univ. Marburg,(1955)

(2) Adam,H.: unveröffentlicht

(3) Albaum, H.G., Cayle,Th.,Scapio,A.: Blood levels of adenine nucleotids.
J. clin.Invest. 3o,525-53o (1951)

(4) Bücher, Th.: Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment.
Biochem. Biophys.acta I, 292 (1947)

(5) Bartlett, H.H., Marlowe,A.: Erythrocyte carbohydrate metabolism.II: Chromatographic isolation of monophosphoglycerate, diphosphoglycerate, and adenosine triphosphate and their metabolic turnover with glucose carbon.
J. Labor. a. Clin.Med. 42, 188-192 (1953)

(6) Beiglböck, W.: Über Reaktionen des Lebergewebes und deren Beeinflussung durch Fermentsysteme und Fermentgifte.
Acta hepatologica 3/I, 75-85 (1955)

(7) Ellis,S., Anderson jr., H.L.: The importance of metabolic pathways for the positive inotropic actions of cardiac glycosids and calcium ions.
Pharmacol. Exper. Ther. 1o9, 233-243 (1953)

(8) Flaschenträger, B., Lehnartz, E.: Springer-Verl.1954 Physiol. Chemie, Lehr-und Handbuch II, "Der Stoffwechsel", 1. Teil, Bandteil a.

(9) Hockerts,Th., Lamprecht, W.: Die Beeinflussung der Herzkinetik durch Adenosinphosphate (ATP,ADP,AMP) und Glykolysesubstrate (Brenztraubensäure) nach Fructose- und Glucose-Gaben.
Medizinische 1957, 289-294

(1o)Laves, W.: Über das Plasma-Nucleotid-Phänomen des Blutes bei Hypoxämie.
Münch.med. Woschr. 98, 1 (1956)

(11)Loevgren, O.: Rheumatoid arthritis and the liver.
Ann. med. int. fenn 42, 42 (1953)

(12)Loevgren, O.: The concentration of adenine in red blood cells in cirrhosis of liver.
Acta haematol. 12, 35-39 (1954)

(13)Duspiva,F., Noltenius,H.: Untersuchungen über den Stoffwechsel bei akuter Hypoxie.
Beitr. pathol. Anat. 118/52 (1957)

(14) Pegni, U., Befani, A.: Wirkung der ATP auf die durch CCl_4 erzeugte Leberzirrhose und die Regenerationsfähigkeit der Leber.
Gastroenterologica (Basel) 81, 153- 166 (1954)

(15) Rottino,A., Hoffmann, G.T., Albaum, H.: Adenine nucleotide content of red blood cells of normal individuals and of patients suffering from Hodgkin's disease and other diseases.
Blood 7, 836-841 (1952)

(16) Warburg, O.: Chemische Konstitution von Fermenten.
Erg. Enzymforsch. 7, 21o (1938)

(17) Warburg, O.: Wasserftoffübertragende Fermente.
Freiburg 1947

(18) Vogel,G.: Das Adenylsäuresystem der Erythrozyten des menschlichen Blutes bei verschiedenen Krankheiten, unter besonderer Berücksichtigung des Formenkreises der Hyperthyreose.
Kli.Wo. 36, 975-982 (1958)

(19) Warburg, O., Christian, W.: Pyridin der wasserstoffübertragende Bestandteil von Gärungsfermenten.(Pyridinnucleotide).
Biochem. Ztschr. 287,291 (1936)

(2o) Laudahn, G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Lebererkrankungen.
Kli.Wo. 37, 85o - 858 (1959)

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. B a r t e l h e i m e r für die Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen während der Dauer der Arbeit zu danken.
Zu besonderem Dank bin ich ferner Herrn Chefarzt Dr. H ö t z l verpflichtet, der mir in großzügiger Weise die Durchführung der Versuche ermöglichte.
Und nicht zuletzt gilt mein Dank Herrn Dr. L a u - d a h n, der mir stets mit freundlichem Rat zur Seite stand.

Lebenslauf

Am 13. 1o. 1929 wurde ich in Parschnitz (Riesengebirge) als Tochter des Ingenieurs Franz Munser geboren. Nach dem Volksschulbesuch in Holoubkow und Weimar besuchte ich 194o - 1945 die Oberschule in Weimar. Nach dem Zusammenbruch mußte ich den Schulbesuch abbrechen und arbeitete an den Universitätskliniken in Jena, wo ich 1949 das Krankenpflegeexamen machte und bis 1951 als Schwester arbeitete. Nebenbei bereitete ich mich auf das Abitur vor, das ich 1952 ablegte, und studierte dann drei Semester an der Medizinischen Fakultät der Universität Jena. Anfang 1954 mußte ich Mitteldeutschland verlassen und lebe seither in Westberlin. Ich wiederholte zunächst 1954 das Abitur als Extraner und studierte dann an der Freien Universität Berlin, wo ich 1956 das Physikum und im Februar 196o das Staatsexamen bestand. Seit Juni 196o arbeite ich als Medizinalassistentin, zunächst beim Gesundheitsamt Schöneberg, seit dem 1. 9. 196o an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Hohengatow.